

REC'D 28 DEC 2004

WIPO

PCT

CZ04/00088

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLUVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
LÉČIVA, a.s., Praha, CZ

podal(i) dne 16.1.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-86

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

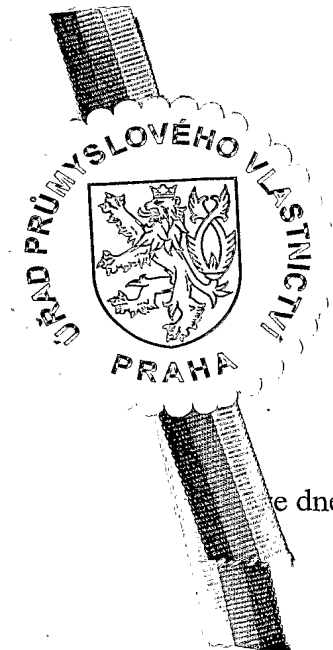
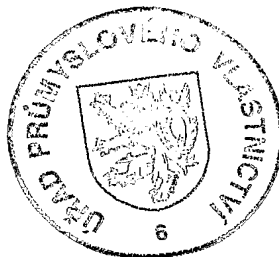


Za předsedu: Ing. Jan Mrva

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

e dne 8.10.2004



Oblast techniky

CC1=NC(=C(C=C1)C(=C(C=C(C=C1)C(F)=C1)C=C(C)C)C(=O)O)N(C)S(=O)(=O)C

Dosavadní stav techniky

Výchozí sodnou sůl je možné získat podle výše uvedeného patentu z methylesteru (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce II hydrolyzou ethanolickým hydroxidem sodným nebo nověji (podle mezinárodní patentové přihlášky WO 00/49014) z *tert*-butyl (*E*)-(6-[2-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl](4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetátu vzorce III



Podle další patentové přihlášky (WO 03/016317) lze získat vápenatou sůl také působením hydroxidu vápenatého na lakton vzorce IV



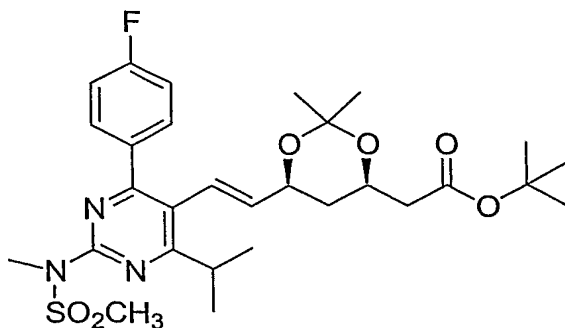
nebo jiné estery rosuvastatinu.

Úkolem tohoto vynálezu je popsat nový, zlepšený způsob výroby hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny (rosuvastatinu), který by neměl uvedené nevýhody, a dále zlepšený postup výroby amorfnní formy.

Podstata vynálezu

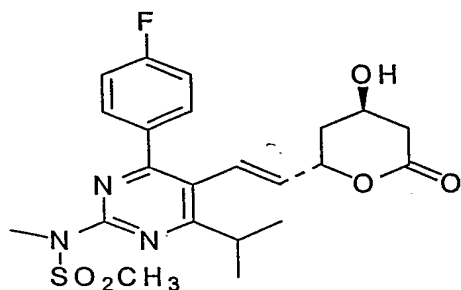
Předmětem vynálezu je nový způsob výroby hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce I, spočívající v tom, že je vodný roztok sodné nebo draselné soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny s případnou příměsí hydroxidu sodného nebo draselného a dalších sodných nebo draselných soli s anorganickým aniontem extrahován s vodou omezeně mísitelným organickým rozpouštědlem vybraným z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C_1 až C_{10} , aromatického uhlovodíku C_6 , cyklického uhlovodíku C_5 nebo C_6 , popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku, extrakt je dále protřepán s vodným roztokem anorganické nebo C_1 až C_5 organické vápenaté soli a produkt vzorce I je dále izolován chlazením a/nebo přidáním antirozpuštědla a filtrací.

Vodný roztok sodné nebo draselné soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny se s výhodou získá postupně kyselou hydrolýzou a následně alkalickou hydrolýzou chráněného esteru vzorce III



III

nebo alkalickým otevřením laktonu vzorce IV



(IV)

Extrakce sodné nebo draselné soli z vodného roztoku provede esterem vzorce R^1COOR^2 , kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, nebo ještě výhodněji se extrakce provede esterem $\text{R}^{1'}\text{COOR}^{2'}$, kde $\text{R}^{1'}$ i $\text{R}^{2'}$ jsou nezávisle vodík nebo C_1 až C_5 alifatický zbytek, s výhodou ethylacetátem.

Celý tento postup je založen na překvapivém zjištění, že sodná nebo draselná sůl (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny je kvantitativně extrahovatelná z vodné fáze do rozpouštědel typu esterů, ketonů nebo alkoholů vzorce R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam. Takto získanou sodnou nebo draselnou sůl je možno převést kvantitativně na vápenatou sůl mícháním s vodným roztokem anorganické nebo organické vápenaté soli. Odpařením a krystalizací lze poté získat rosuvastatin.

Předmětem vynálezu je také nový způsob výroby amorfní formy, který je založen na rozpouštění vápenaté soli rosuvastatinu ve vhodném rozpouštědle a jeho přidání do rozpouštědla, ve kterém je rosuvastatin zcela nebo málo rozpustný. Roztok hemivápenaté soli rosuvastatinu v organickém rozpouštědle vybraném z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, se přikape do rozpouštědla, ve kterém je rosuvastatin nerozpustný, vybraného z řady zahrnující sloučeniny vzorce R^1H , R^1OR^2 , kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, a vodu.

Sloučenina vzorce I se rozpustí v rozpouštědle s výhodou vybraném z řady $\text{R}^{1'}\text{COOR}^{2'}$, $\text{R}^{1'}\text{COR}^{2'}$ nebo $\text{R}^{1'}\text{OH}$, kde $\text{R}^{1'}$ a $\text{R}^{2'}$ mají výše uvedené významy, je přikapán do rozpouštědla, ve kterém je rosuvastatin nerozpustný, vybraného z řady zahrnující sloučeniny vzorce $\text{R}^{1'}\text{H}$, $\text{R}^{1'}\text{OR}^{2'}$, kde $\text{R}^{1'}$ a $\text{R}^{2'}$ mají výše uvedené významy, a vodu.

Sloučenina vzorce I se s výhodou rozpustí v rozpouštědle zahrnujícím ketony, zejména aceton, ethylmethyleketon, isopropylmethyleketon, alkoholy, zejména methanol, ethanol, isopropanol, nebo butanoly, dále estery, zejména kyseliny mravenčí, kyseliny octové nebo kyseliny propionové s methyl-, ethyl- nebo propylalkoholem a produkt se sráží rozpouštědly zahrnující heptan, pentan, cyklohexan, toluen, petrolether, diethylether nebo vodu.

Přehled obrázků na výkrese

Na Obr. 1 je znázorněn difraktogram amorfního vzorku hemivápenaté soli rosuvastatinu.

Podrobnější popis vynálezu.

Estery rosuvastatinu nebo lakton rosuvastatinu vzorce IV je možno hydrolyzovat ve vodném tetrahydrofuranu hydroxidem sodným a vzniklou sodnou sůl rosuvastatinu extrahovat kvantitativně do organické fáze, s výhodou do ethylacetátu. Takto získaná sodná sůl je na vápenatou sůl převedena třepáním roztoku sodné soli v ethylacetátu nebo jiném rozpouštědle výše zmíněného typu s ve vodě rozpustnou vápenatou solí, s výhodou s octanem vápenatým. Zbytkové anorganické nečistoty se poté odstraní promytím demineralizovanou vodou. Odpařením a krystalizací lze získat rosuvastatin, který není znečištěn anorganickými látkami.

Dle původního patentu EP 521471 připravený rosuvastatin měl amorfní strukturu, ale proces není reprodukovatelný. Amorfní forma má obvykle rozdílné disoluční charakteristiky a biodostupnost než krystalické formy (Konno T.: *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 2003). V případě rosuvastatinu, který je ve vodě málo rozpustný, je důležité mít k dispozici reprodukovatelný postup k získání amorfní formy.

V našem postupu se ukázalo, že dokonale amorfní rosuvastatin lze získat rozpouštěním krystalického nebo semikrystalického rosuvastatinu vysrážením z roztoku rosuvastatinu v rozpouštědle, ve kterém je rosuvastatin rozpustný za studena nebo za zvýšené teploty, zvoleném z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, a přidáním vzniklého roztoku do rozpouštědla, v kterém je rosuvastatin nerozpustný, vybraného z řady R^1H , R^1OR^2 , kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, nebo vody. Mezi rozpouštědla, v kterých je rosuvastatin rozpustný za studena nebo za zvýšené teploty, řadíme taková rozpouštědla, v kterých je rozpustnost větší než 1 g v 50 ml. Může být použita i směs vhodných rozpouštědel. Příkladem takových výhodných rozpouštědel je methanol,

ethylmethyleketon nebo ethylacetát. Za rozpouštědla, v kterých je rosuvastatin nerozpustný, považujeme rozpouštědla, v kterých se nerozpustí 1 g látky v 1000 ml rozpouštědla za studena. Příkladem takových rozpouštědel jsou s výhodou hexan, pentan, diethylether nebo voda. Podrobnější výčet těchto rozpouštědel byl uveden výše. Difraktogram dokonale amorfního vzorku (přípraveného podle příkladu 5) je na obr. 1, měření byla prováděna na difraktometru SEIFERT 3000 XRD s grafitovým monochromátorem, záření $\text{CoK}\alpha$ ($\lambda = 1,790\text{\AA}$) v rozsahu $2,5 - 40^\circ 2\theta$ s krokem $0,03$.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přednostní alternativy výroby rosuvastatinu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Semikrystalický rosuvastatin použitý v příkladu 5 byl získán podle původního patentu EP 521471. Krystalický rosuvastatin použitý v příkladech 6 a 7 byl získán podle patentu WO 00/042024.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K naváženému laktonu IV (5 g, 10,8 mmol) se přidá tetrahydrofuran (75 ml). K takto získanému roztoku je během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a hexan (50 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (40 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml). Po úplném rozsazení je vodná vrstva extrahována ethylacetátem (1 x 40 ml, 3 x 20 ml). Ethylacetátový extrakt je poté postupně protřepán 3 x s demineralizovanou vodou (5 ml) obsahující vždy 1 g octanu vápenatého v 5 ml vody. Vzniklý ethylacetátový extrakt je promyt demineralizovanou vodou (2 x 5 ml) a po vysušení je zahuštěn na vakuové odparce na objem 30 ml a přikapán do hexanu (150 ml). Získá se 4,5 g amorfního rosuvastatinu.

^1H NMR (DMSO) δ :

1,22 (d, $J = 7$, 6H); 1,41 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 2,18 (dd, $J = 3$, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,83 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 5,56 (dd, $J = 7, 16$, 1H); 6,58 (d, $J = 16$, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,76 (m, 2H)

MS pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ vypočteno 504,1; nalezeno 503,8

Příklad 2

Postupem popsaným v příkladu 1, kde byl k hydrolyze esteru použit místo hydroxidu sodného hydroxid draselný a následně byla získána draselná sůl rosuvastatinu, která byla dále zpracována podle postupu popsaného v příkladu 1, bylo získáno 4,2 g amorfního rosuvastatinu.

Příklad 3

K naváženému esteru III (1 g, 1,7 mmol) se přidá tetrahydrofuran (15 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 10% HCl (4 ml). Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (2 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (30 ml) a hexan (10 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (8 ml) a tetrahydrofuranu (2 ml). Po úplném rozsazení je vodná vrstva extrahována ethylacetátem (1 x 20 ml, 3 x 10 ml). Spojené ethylacetátové extrakty jsou postupně protřepány 3 x s demineralizovanou vodou (1 ml) obsahující vždy 0,2 g octanu vápenatého v 1 ml vody. Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2 x 3 ml) a po vysušení síranem vápenatým je odpařen na vakuové odparce. Po krystalizaci z acetonitrilu a vody bylo získáno 0,7 g rosuvastatinu.

Příklad 4

K naváženému esteru II (1 g, 2 mmol) se přidá tetrahydrofuran (15 ml) a po rozpuštění je k roztoku během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (2 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (30 ml) a hexan (10 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (8 ml) a tetrahydrofuranu (2 ml). Po úplném rozsazení je vodná vrstva extrahována ethylacetátem (1 x 20 ml, 3 x 10 ml). Ethylacetátový roztok je poté postupně protřepán 3 x s demineralizovanou vodou (1 ml) obsahující vždy 0,2 g octanu vápenatého v 1 ml vody. Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2 x 3 ml) a odpařen na vakuové odparce. Po krystalizaci z acetonitrilu a vody bylo získáno 0,7 g rosuvastatinu.

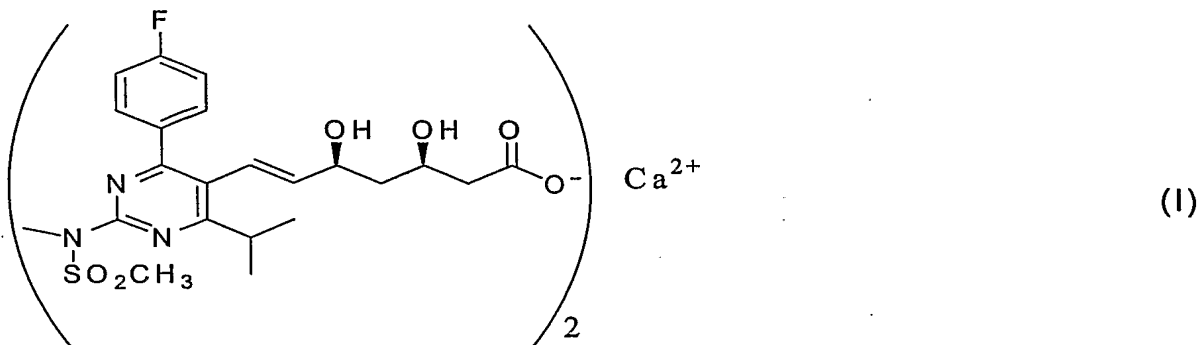
1

•

Krystalický rosvastatin (1 g) byl rozpuštěn v methanolu (10 ml) při teplotě 25 °C. Získaný roztok byl po filtraci za intenzivního míchání přikapán do diethyletheru (150 ml) při teplotě 25 °C. Po 30 min. míchání byl roztok odsát a sušen za vakua. Získáno bylo 0,7 g amorfního rosvastatinu.

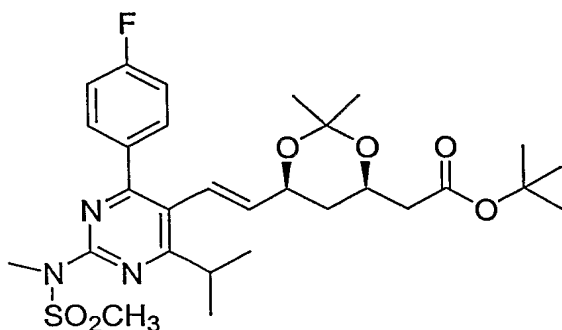
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce I, tj. rosuvastatinu



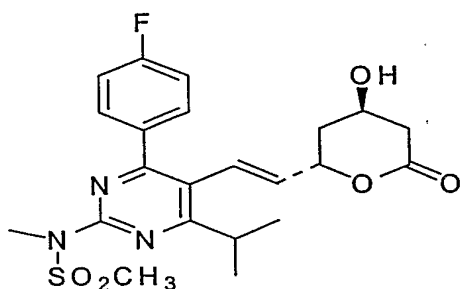
vyznačující se tím, že se vodný roztok sodné nebo draselné soli E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny s případnou příměsí hydroxidu sodného nebo draselného a dalších sodných nebo draselných soli s anorganickým aniontem extrahuje s vodou omezeně mísitelným organickým rozpouštědlem vybraným z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C_1 až C_{10} , aromatického uhlovodíku C_6 , cyklického uhlovodíku C_5 nebo C_6 , popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku, extrakt se dále protřepe s vodným roztokem anorganické nebo C_1 až C_5 organické vápenaté soli a produkt vzorce I se dále izoluje chlazením a/nebo přidáním antirozpouštědla a filtrací a popřípadě se převede na jeho amorfni formu.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se vodný roztok sodné nebo draselné soli E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny získá postupně kyselou hydrolýzou a následně alkalickou hydrolýzou chráněného esteru vzorce III



III

nebo alkalickým otevřením laktonu vzorce IV



(IV)

3. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že se extrakce sodné nebo draselné soli z vodného roztoku provede esterem vzorce R^1COOR^2 , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 1.

4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se extrakce provede esterem R^1COOR^2 , kde R^1 i R^2 jsou nezávisle vodík nebo C_1 až C_5 alifatický zbytek, s výhodou ethylacetátem.

5. Způsob výroby amorfnní formy hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové vzorce I, tj. rosuvastatinu, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že roztok hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny v organickém rozpouštědle vybraném z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 1, se přikape do rozpouštědla, ve kterém je rosuvastatin nerozpustný, vybraného z řady zahrnující sloučeniny vzorce R^1H , R^1OR^2 , kde R^1 a R^2 mají význam uvedený v nároku 1, a vodu.

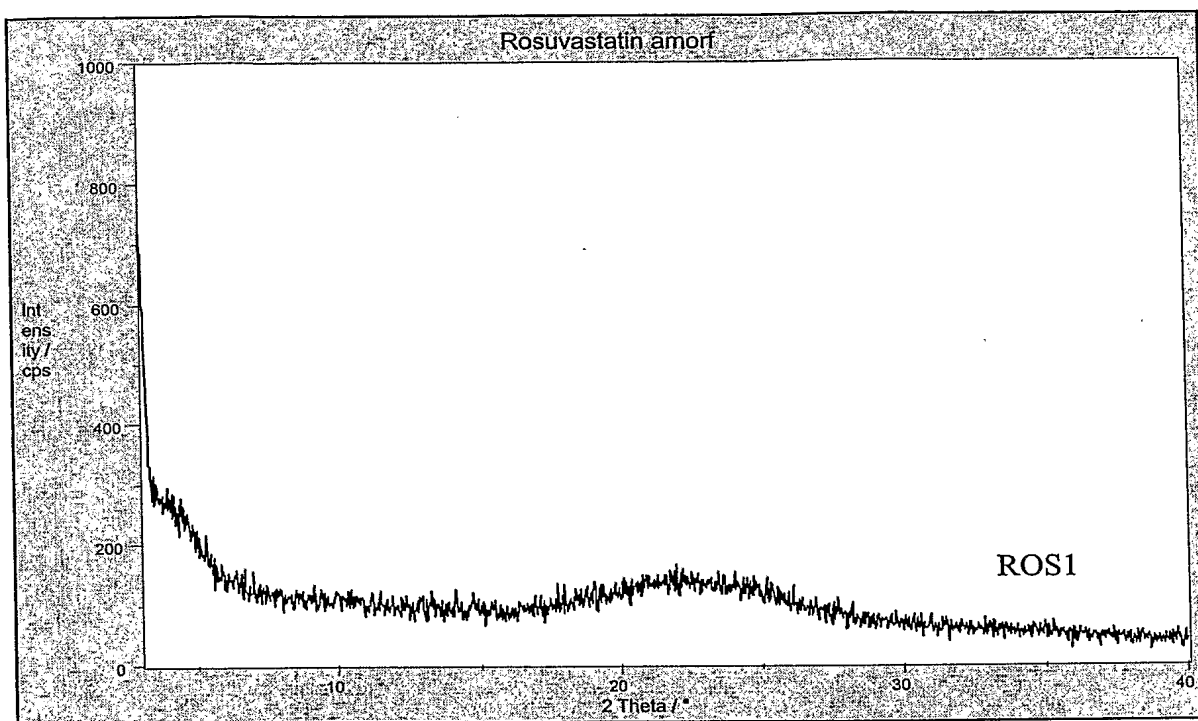
7. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím, že se** sloučenina vzorce I rozpustí v rozpouštědle zahrnujícím ketony, zejména aceton, ethylmethyleketon, isopropylmethyleketon, alkoholy, zejména methanol, ethanol, isopropanol, nebo butanoly, dále estery, zejména kyseliny mravenčí, kyseliny octové nebo kyseliny propionové s methyl-, ethyl- nebo propylalkoholem a produkt se sráží rozpouštědly zahrnující heptan, pentan, cyklohexan, toluen, petrolether, diethylether nebo vodu.

Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby hemivápenaté soli (E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny

Způsob výroby hemivápenaté soli rosuvastatinu vzorce (I) spočívá v tom, že se vodný roztok sodné nebo draselné soli (E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny s případnou příměsí hydroxidu sodného nebo draselného a dalších sodných nebo draselných soli s anorganickým aniontem extrahuje s vodou omezeně mísitelným organickým rozpouštědlem vybraným z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C_1 až C_{10} , aromatického uhlovodíku C_6 , cyklického uhlovodíku C_5 nebo C_6 , popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku, extrakt se dále protřepe s vodným roztokem anorganické nebo C_1 až C_5 organické vápenaté soli a produkt vzorce (I) se dále izoluje chlazením a/nebo přidáním antirozpouštědla a filtrací a popřípadě se převede na a jeho amorfnní formu.

Obr. 1





CZECH REPUBLIC

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

certifies herewith that
LÉČIVA, a.s., Praha, CZ

filed on January 16, 2004

an application of the invention – file No. **PV 2004-86**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

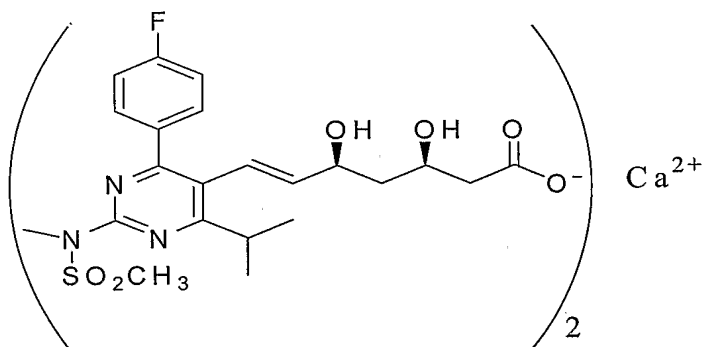
Prague, October 8, 2004

(Round stamp:)
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

A method of preparation of hemi-calcium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid

Technical Field

The invention concerns a new method of preparation of the hemi-calcium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid known under the INN name rosuvastatin, formula I.

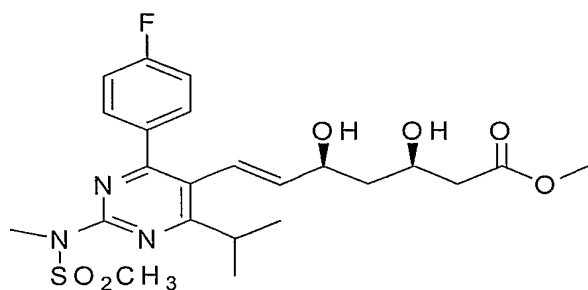


The mentioned medicament is a prominent representative of hypolipidemic and hypocholesteric pharmaceuticals.

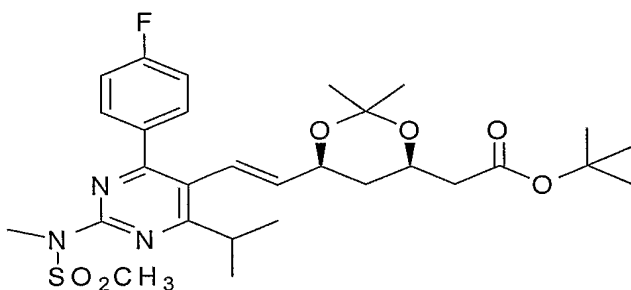
Background Art

Rosuvastatin is produced according to the published patent (EP 521471) usually from the sodium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid and an appropriate water-soluble calcium salt, preferably from calcium chloride.

The starting sodium salt can be obtained according to the above-mentioned patent from the methyl ester of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid of formula II via hydrolysis with ethanolic sodium hydroxide or lately (according to international patent application WO 00/49014) from *tert*-butyl (*E*)-(6-[2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl](4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetate of formula III



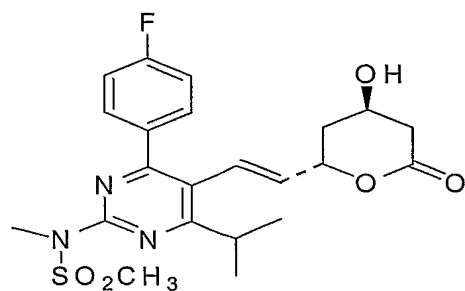
II



III

This intermediate product is first transferred to the sodium salt of the relevant acid via stirring first with hydrochloric acid and then with sodium hydroxide. The calcium salt is subsequently obtained via adding calcium chloride to the solution of the sodium salt in water. However, the salt, which is prepared in this way, is contaminated with inorganic substances. For example, residual sodium hydroxide reacts with calcium salt to produce water-insoluble calcium hydroxide. Authors of the new patent application (WO 00/042024) assert that the substance prepared according to patent EP 521471 had an amorphous structure, nevertheless the process of preparation was difficult to reproduce.

According to another patent application (WO 03/016317), the calcium salt can be obtained also via reaction of calcium hydroxide with the lactone of formula IV



IV

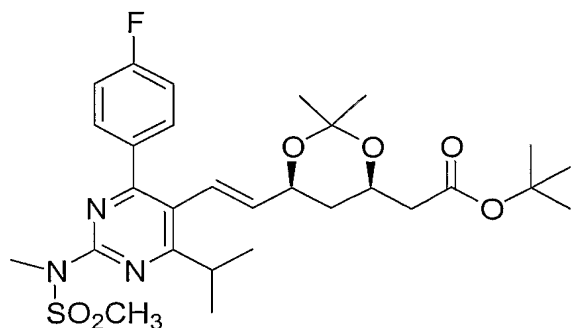
or other esters of rosuvastatin.

The objective of this invention is to describe a new, improved method of preparation of the hemi-calcium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid (rosuvastatin), which would not have the mentioned disadvantages, and also an improved method of preparation of the amorphous form.

Disclosure of Invention

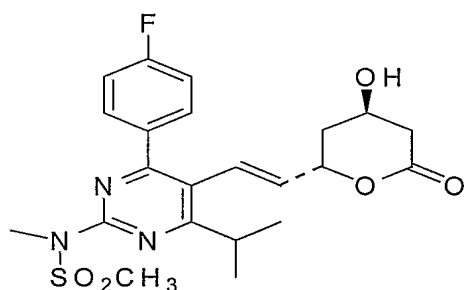
The subject matter of the invention consists in an improved method of preparation of the hemi-calcium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid of formula I, wherein an aqueous solution of the sodium or potassium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, with optional admixture of sodium or potassium hydroxide and other sodium or potassium salts having inorganic anions, is extracted with an organic solvent, incompletely miscible with water, selected from the series of R^1COOR^2 , R^1COR^2 or R^1OH , wherein R^1 and R^2 independently represent hydrogen or a residue of a C_1 - C_{10} aliphatic hydrocarbon, C_6 aromatic hydrocarbon, C_5 or C_6 cyclic hydrocarbon, optionally a combination of an aliphatic and aromatic or cyclic hydrocarbon, the extract being subsequently shaken with an aqueous solution of an inorganic or C_1 - C_5 organic calcium salt, and the product of formula I is further isolated by cooling and/or adding an anti-solvent and filtration.

The aqueous solution of the sodium or potassium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid is preferably obtained stepwise by acidic hydrolysis and subsequent alkaline hydrolysis of the protected ester of formula III



III

or by alkaline opening of the lactone of formula IV



(IV)

Extraction of the sodium or potassium salt from the aqueous solution is performed with an ester of formula R^1COOR^2 , wherein R^1 and R^2 have the above mentioned meanings, or, even more preferably, extraction is made with ester $R^{1'}COOR^{2'}$, wherein $R^{1'}$ and $R^{2'}$ are independently hydrogen or a C_1 - C_5 aliphatic residue, preferably with ethyl acetate.

This whole procedure is based on the surprising finding that the sodium or potassium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid can be quantitatively extracted from the aqueous phase into solvents of the type of esters, ketones or alcohols of formulae R^1COOR^2 , R^1COR^2 or R^1OH , wherein R^1 and R^2 have the above-mentioned meaning. The sodium or potassium salt obtained in this way can be quantitatively transferred into the calcium salt by stirring with an aqueous solution of an inorganic or organic calcium salt. Rosuvastatin can be subsequently obtained by evaporation and crystallization.

Another aspect of the invention consists in a new method of preparation of the amorphous form, which is based on dissolving the calcium salt of rosuvastatin in a suitable solvent and adding the same to a solvent, in which rosuvastatin is completely or little soluble. A solution

of the hemi-calcium salt of rosuvastatin in an organic solvent selected from the series of R^1COOR^2 , R^1COR^2 or R^1OH , wherein R^1 and R^2 have the above-mentioned meaning, is added drop by drop to a solvent in which rosuvastatin is insoluble, selected from the series including compounds of formulae R^1H , R^1OR^2 , wherein R^1 and R^2 have the above-mentioned meaning, and water.

The compound of formula I is dissolved in a solvent preferably selected from the series of $R^{1'}COOR^{2'}$, $R^{1'}COR^{2'}$ or $R^{1'}OH$, wherein $R^{1'}$ and $R^{2'}$ have the above-mentioned meanings, added drop by drop to a solvent in which rosuvastatin is insoluble, selected from the series including compounds of formulae $R^{1'}H$, $R^{1'}OR^{2'}$, wherein $R^{1'}$ and $R^{2'}$ have the above-mentioned meanings, and water.

The compound of formula I is preferably dissolved in a solution including ketones, particularly acetone, ethylmethylketone, isopropylmethylketone, alcohols, particularly methanol, ethanol, isopropanol, or butanols, and further esters, particularly of formic acid, acetic acid or propionic acid with methyl, ethyl or propyl alcohol, and the product is precipitated with solvents including heptane, pentane, cyclohexane, toluene, petroleum ether, diethyl ether or water.

Brief Description of Drawings

Figure 1 shows the diffraction pattern of an amorphous sample of the hemi-calcium salt of rosuvastatin.

Detailed description of the invention

Esters of rosuvastatin or rosuvastatin lactone of formula IV can be hydrolyzed in aqueous tetrahydrofuran with sodium hydroxide and the resulting sodium salt of rosuvastatin can be quantitatively extracted into the organic phase, preferably with ethyl acetate. The sodium salt obtained in this way is converted into the calcium salt by shaking a solution of the sodium salt in ethyl acetate or another solvent of the above-mentioned type with a water soluble calcium salt, preferably calcium acetate. The residual inorganic contaminants are subsequently removed by washing with demineralized water. Evaporation and crystallization can produce rosuvastatin, which is not contaminated with inorganic substances.

According to the original patent EP 521471, the prepared rosuvastatin had an amorphous structure, but the process is not reproducible. The amorphous form has usually different dissolution characteristics and bio-availability than crystalline forms (Konno T.: *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2003). In case of rosuvastatin, which is little soluble in water, it is important to have a reproducible process for obtaining the amorphous form.

In our method, it has turned out that perfectly amorphous rosuvastatin can be obtained by dissolving crystalline or semi-crystalline rosuvastatin by precipitating from a solution of rosuvastatin in a solvent in which rosuvastatin is soluble in cold condition or at increased temperatures, selected from the series of R^1COOR^2 , R^1COR^2 or R^1OH , wherein R^1 and R^2 have the above-mentioned meaning, and by adding the resulting solution to a solvent in which rosuvastatin is insoluble, selected from the series of R^1H , R^1OR^2 , wherein R^1 and R^2 have the above-mentioned meaning, or water. The solvents in which rosuvastatin is soluble in cold condition or at increased temperatures include those solvents in which solubility is higher than 1 g in 50 ml. Mixtures of suitable solvents can be also used. Examples of such preferable solvents include methanol, ethylmethylketone or ethyl acetate. The solvents in which rosuvastatin is insoluble include those in which 1g of the substance does not dissolve in 1,000 ml of the solvent in cold condition. Examples of such solvents include preferably hexane, pentane, diethyl ether or water. A more detailed list of these solvents has been presented above. The diffraction pattern of a perfectly amorphous sample (prepared according to Example 5) is shown in Fig. 1; the measurements were performed on diffractometer SEIFERT 3000 XRD with a graphite monochromator, radiation $CoK\alpha$ ($\lambda = 1.790\text{\AA}$) within the range $2.5 - 40^\circ 2\theta$ with a step 0.03.

The invention is elucidated in more detail in the following examples. The examples, which illustrate preferred alternatives of production of rosuvastatin according to the invention, have a purely illustrative character and do not limit the extent of the invention in any respect. Semi-crystalline rosuvastatin used in Example 5 was obtained according to the original patent EP 521471. Crystalline rosuvastatin used in Examples 6 and 7 was obtained according to WO 00/042024.

Examples

Example 1

Tetrahydrofuran (75 ml) is added to weighed lactone IV (5 g, 10.8 mmol). A solution of 40% NaOH (10 ml) is added to the solution obtained in this way within 5 minutes and the heterogeneous mixture is stirred vigorously for 17 h and then poured in a separating funnel containing demineralized water (150 ml) and hexane (50 ml). After shaking, the organic layer is poured off and the aqueous layer is extracted with a mixture of hexane (40 ml) and tetrahydrofuran (10 ml). After complete separation, the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (1 x 40 ml, 3 x 20 ml). The ethyl acetate extract is then gradually shaken 3 times with demineralized water (5 ml), each containing 1 g of calcium acetate in 5 ml of water. The resulting ethyl acetate extract is washed with demineralized water (2 x 5 ml) and after drying, it is concentrated in a vacuum evaporator to a volume 30 ml and added drop by drop to hexane (150 ml). 4.5 g of amorphous rosuvastatin are obtained.

^1H NMR (DMSO) δ :

1.22 (d, $J = 7$, 6H); 1.41 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 2.18 (dd, $J = 3$, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.45 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.83 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 5.56 (dd, $J = 7.16$, 1H); 6.58 (d, $J = 16$, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.76 (m, 2H)

MS for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: calculated 504.1; found 503.8.

Example 2

Following the procedure described in Example 1, using potassium hydroxide instead of sodium hydroxide to hydrolyze the ester and giving subsequently the potassium salt of rosuvastatin, which was further treated according to the procedure described in Example 1, 4.2 g of amorphous rosuvastatin were obtained.

Example 3

Tetrahydrofuran (15 ml) is added to weighed ester III (1 g, 1.7 mmol) and after all the substance has dissolved, 10% HCl (4 ml) is added. The mixture is stirred for 24 hours at lab. temperature. Then, a solution of 40 % NaOH (2 ml) is added to the solution over 5 min and the heterogeneous mixture is stirred vigorously for 17 h and then poured in a separating

funnel containing demineralized water (30 ml) and hexane (10 ml). After shaking, the organic layer is poured off and the water layer is extracted with a mixture of hexane (8 ml) and tetrahydrofuran (2 ml). After complete separation, the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (1 x 20 ml, 3 x 10 ml). Combined ethyl acetate extracts are gradually shaken 3 times with demineralized water (1 ml), each containing 0.2 g of calcium acetate in 1 ml of water. The resulting ethyl acetate solution is washed with demineralized water (2 x 3 ml) and after drying with calcium sulfate, it is evaporated in a vacuum evaporator. After crystallization from acetonitrile and water, 0.7 g of rosuvastatin was obtained.

Example 4

Tetrahydrofuran (15 ml) is added to weighed ester II (1 g, 2 mmol) and after dissolving, a solution of 40 % NaOH (2 ml) is added to the solution over 5 min and the heterogeneous mixture is stirred vigorously for 17 h and then poured in a separating funnel containing demineralized water (30 ml) and hexane (10 ml). After shaking, the organic layer is poured off and the aqueous layer is extracted with a mixture of hexane (8 ml) and tetrahydrofuran (2 ml). After complete separation, the water layer is extracted with ethyl acetate (1 x 20 ml, 3 x 10 ml). The ethyl acetate solution is subsequently shaken 3 times with demineralized water (1 ml), each containing 0.2 g of calcium acetate in 1 ml of water. The resulting ethyl acetate solution is washed with demineralized water (2 x 3 ml) and evaporated in a vacuum evaporator. After crystallization from acetonitrile and water, 0.7 g of rosuvastatin was obtained.

Example 5

Semi-crystalline rosuvastatin (1 g) was dissolved in ethylmethyleketone (10 ml) at 40 °C. After being filtered, the resulting solution was added drop by drop to pentane (70 ml), while the mixture was stirred vigorously. After 30 min of stirring, the solution was sucked off and dried in vacuo. 0.95 g of amorphous rosuvastatin was obtained.

Example 6

Crystalline rosuvastatin (1.5 g) was dissolved in methanol (10 ml) at 25 °C. After being filtered, the resulting solution was added drop by drop to water (150 ml), while the mixture

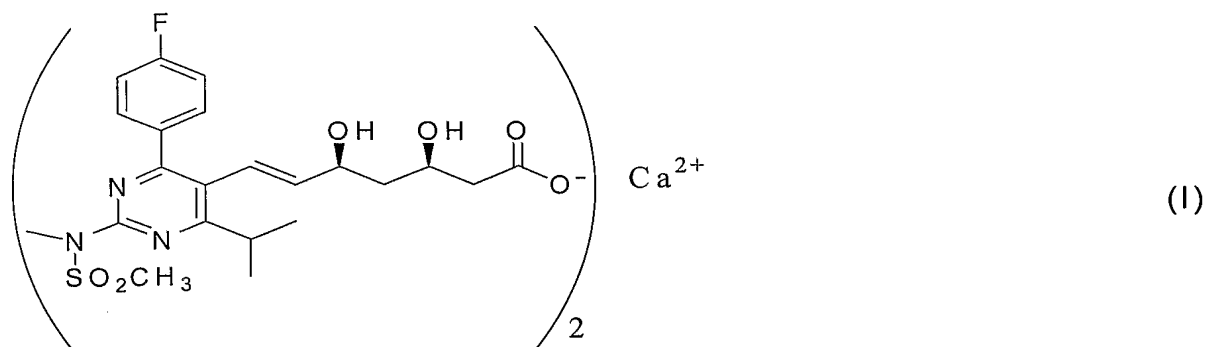
was stirred vigorously at 5 °C. After 30 min of stirring, the solution was sucked off and dried in vacuo. 1.3 g of amorphous rosuvastatin were obtained.

Example 7

Crystalline rosuvastatin (1 g) was dissolved in methanol (10 ml) at 25 °C. After being filtered, the resulting solution was added drop by drop to diethyl ether (150 ml) at 25 °C. After 30 min of stirring, the solution was sucked off and dried in vacuo. 0.7 g of amorphous rosuvastatin was obtained.

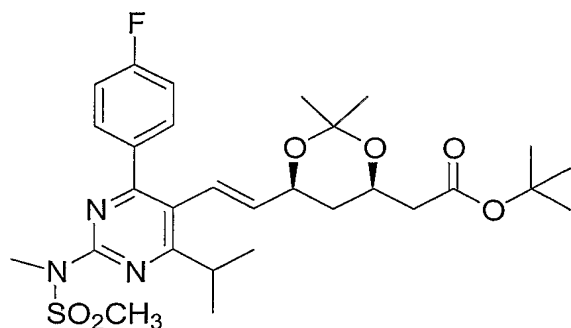
C L A I M S

1. A method of preparation of the hemi-calcium salt of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid of formula I, i.e. rosuvastatin



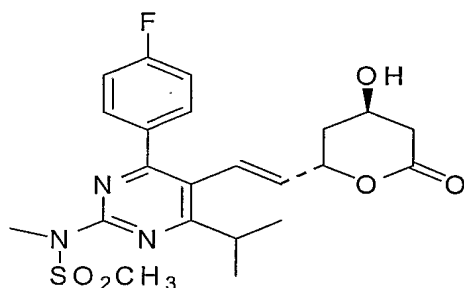
characterized in that an aqueous solution of the sodium or potassium salt of *E*-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, with optional admixture of sodium or potassium hydroxide or other sodium or potassium salts having inorganic anions, is extracted with an organic solvent, incompletely miscible with water, selected from the series of R^1COOR^2 , R^1COR^2 or R^1OH , wherein R^1 and R^2 independently represent hydrogen or a residue of a C_1 - C_{10} aliphatic hydrocarbon, C_6 aromatic hydrocarbon, C_5 or C_6 cyclic hydrocarbon, optionally a combination of an aliphatic and aromatic or cyclic hydrocarbon, the extract being subsequently shaken with an aqueous solution of an inorganic or C_1 - C_5 organic calcium salt, and the product of formula I is further isolated by cooling and/or adding an anti-solvent and filtration, and, optionally, it is converted into its amorphous form.

2. The method according to claim 1 **characterized in** that the aqueous solution of the sodium or potassium salt of *E*-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid is obtained stepwise by acidic hydrolysis and subsequent alkaline hydrolysis of the protected ester of formula III



III

or by alkaline opening of the lactone of formula IV



(IV)

3. The method according to claim 1 **characterized in** that the extraction of the sodium or potassium salt from the aqueous solution is performed with an ester of formula R^1COOR^2 , wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1.

4. The method according to claim 1 **characterized in** that the extraction is performed with ester $R^{1'}COOR^2$, wherein $R^{1'}$ and R^2 are independently hydrogen or a C_1 - C_5 aliphatic residue, preferably with ethyl acetate.

5. A method of the preparation of the amorphous form of the hemi-calcium salt of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid of formula I, i.e. rosuvastatin, according to claim 1, **characterized in** that a solution of the hemi-calcium salt of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid in an organic solvent selected from the series of R^1COOR^2 , R^1COR^2 or R^1OH , wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1, is added drop by drop to a solvent in which

rosuvastatin is insoluble, selected from the series including compounds of formulae R^1H , R^1OR^2 , wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1, and water.

6. The method according to claim 5 **characterized in** that the compound of formula I is dissolved in a solvent selected from the series of $R^{1'}COOR^{2'}$, $R^{1'}COR^{2'}$ or $R^{1'}OH$, wherein $R^{1'}$ and $R^{2'}$ are as defined in claim 4, is added drop by drop to a solvent in which rosuvastatin is insoluble, selected from the series including compounds of formulae $R^{1'}H$, $R^{1'}OR^{2'}$, wherein $R^{1'}$ and $R^{2'}$ are as defined in claim 4, and water.

7. The method according to claim 5 **characterized in** that the compound of formula I is dissolved in a solvent including ketones, particularly acetone, ethylmethylketone, isopropylmethylketone, alcohols, particularly methanol, ethanol, isopropanol, or butanols, further esters, particularly of formic acid, acetic acid or propionic acid with methyl, ethyl or propyl alcohol, and the product is precipitated with solvents including heptane, pentane, cyclohexane, toluene, petroleum ether, diethyl ether or water.

Abstract

Title of Invention: A method of preparation of the hemi-calcium salt of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid

A method of preparation of the hemi-calcium salt of rosuvastatin of formula (I) consists in extracting an aqueous solution of the sodium or potassium salt of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid, with optional admixture of sodium or potassium hydroxide or other sodium or potassium salts having inorganic anions, with an organic solvent, incompletely miscible with water, selected from the series of R^1COOR^2 , R^1COR^2 or R^1OH , wherein R^1 and R^2 independently represent hydrogen or a residue of a C_1 - C_{10} aliphatic hydrocarbon, C_6 aromatic hydrocarbon, C_5 or C_6 cyclic hydrocarbon, optionally a combination of an aliphatic and aromatic or cyclic hydrocarbon, the extract being subsequently shaken with an aqueous solution of an inorganic or C_1 - C_5 organic calcium salt, and the product of formula I is further isolated by cooling and/or adding an anti-solvent and filtration, and optionally, is converted into its amorphous form.

Fig. 1

